

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Charles-Eugène DAVIOT

LES PURPURAS ARSENOBENZOLIQUES

au cours du traitement de la syphilis

Président : M. JEANSELME. professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTE DE MEDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1923

200

264

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

100

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Charles-Eugène DAVIOT

Né à Nice le 15 décembre 1895

LES PURPURAS ARSENOBENZOLIQUES
au cours du traitement de la syphilis

Président : M. JEANSELME, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

Anatomie	MM. NICOLAS		
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO		
Physiologie	CH. RICHET		
Physique médicale.....	ANDRÉ BROCA		
Chimie organique et Chimie générale.....	DESGREZ		
Bactériologie	DEZANÇON		
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BRUMPT		
Pathologie et Thérapeutique générales.....	MARCEL LABRE		
Pathologie médicale.....	N...		
Pathologie chirurgicale.....	LECENE		
Anatomie pathologique.....	LETULLE		
Histologie	PRENANT		
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD		
Thérapeutique	CARNOT		
Hygiène	BERNARD		
Médecine légale.....	BALTHAZARD		
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENETRIER		
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER		
Clinique médicale.....	ACHARD		
	WIDAL		
	GILBERT		
	CHAUFFARD		
	MARFAN		
	NOBECOURT		
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance.....	CLAUDE		
Clinique des maladies des enfants.....	JEANSELME		
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	PIERRE MARIE		
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	TEISSIER		
Clinique des maladies du système nerveux.....	DELBET		
Clinique des maladies contagieuses.....	LEJARS		
Clinique chirurgicale.....	HARTMANN		
Clinique ophtalmologique.....	GOSSET		
Clinique des maladies des voies urinaires.....	DE LAPERSONNE		
	LEGUEU		
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU		
	COUVELAIRE		
	JEANNIN		
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE		
Clinique chirurgicale infantile.....	AUGUSTE BROCA		
Clinique thérapeutique.....	VAQUEZ		
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.....	SEBILEAU		
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	PIERRE DUVAL		
Clinique propédeutique.....	SERGENT		
MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	RETTERER
AGLAVE	FISSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEOUEUX	ROUSSY
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBoullet	ROUVIERE
BLANCHET JJ	GREGOIRE	LERI	SCHWARTZ (A)
BLANCA	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
CAMUS	GUILAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCOUD	TIFFENEAU
CHIRAY	LABRE HENRI	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MON PÈRE, A MA MÈRE

En témoignage de reconnaissance et d'affection

A MON ONCLE

A M. le Professeur JEANSELME
Officier de la Légion d'honneur

Professeur de clinique
des maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.*

A NOTRE MAITRE

M. le docteur André BERGE^e

Chargé de cours à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Broussais

A qui nous exprimons tous nos sentiments de vive gratitude pour son enseignement clinique et sa grande bienveillance.

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Les Purpuras arsénobenzoliques

au cours du traitement de la syphilis

INTRODUCTION

Nous avons observé, dans le service de notre maître, le Docteur Bergé, à l'Hôpital Broussais, un cas très intéressant de purpura, avec autres manifestations hémorragiques diverses, survenu à la suite d'une injection de Novarsénobenzol.

Le groupe des accidents hémorragiques que peut provoquer la médication arsénobenzénique est encore mal étudié. Il n'a donné lieu à aucun travail d'ensemble. Cependant, au cours de ces dernières années, plusieurs auteurs ont rapporté, de ces accidents, des observations complètes dont l'étude nous permet de conclure avec quelque précision. Certes, les purpuras arsénobenzéniques sont des accidents rares ; mais, dans quelques cas, ils revêtent un caractère de gravité si considérable qu'il serait très fâcheux de les ignorer.

Depuis peu, quelques auteurs ont attiré l'attention du public médical sur le danger des accidents qui nous occupent. M. Leredde a eu le grand mérite de pousser le premier cri d'alarme.

Nous croyons que ces accidents hémorragiques redoutables peuvent être évités dans une grande mesure.

Il importe que nous soyons documentés sur ces faits.

C'est pour les avoir mal connu que, récemment, la Médecine eut à déplorer quelques désastres.

« Le Médecin ne peut traiter la Syphilis sans être en mesure d'interpréter d'une manière correcte les phénomènes qui apparaissent au cours des périodes de cure ».

Nous avons entrepris de réunir les observations consignées dans la littérature concernant les purpuras résultant du traitement arsénobenzénique ; nous nous sommes efforcés d'en faire la synthèse ; puis, nous avons cherché quelle meilleure interprétation nous pouvions en donner ; enfin nous avons précisé la conduite à tenir.

Nous espérons ainsi nous être acheminé vers le moyen le plus sûr de prévenir les grands accidents hémorragiques des arsénobenzènes.

HISTORIQUE

Peu de temps après la découverte d'Erlich, des cliniciens mentionnaient déjà le purpura parmi les éruptions que l'on attribuait au Salvarsan.

En 1910, en effet, Jadassohn signale, au Congrès de Médecine et de Pharmacie de Berne, un cas clinique de purpura résultant d'une injection de 606. L'auteur souligne la nouveauté de ce fait. Il s'agit d'un sujet qui, trois jours après une injection de 0,6 présente un exanthème purpurique disséminé sur les deux membres inférieurs et qui disparaît au bout de quatre jours.

Brauer, en 1912, dans un article de la *Dermat-Zeitschr*, où il met au point la question des exanthèmes arsénobenziques, rapporte trois cas de purpura dont un compliqué d'érythème noueux. « Ces exanthèmes, dit l'auteur,

ne laissent aucun doute sur leur origine toxique. » Brauer les considère comme des purpuras arsenicaux.

En France, à peu près à la même époque, Guénot fait paraître une thèse sur l'arsénobenzol 606 où figurent 3 cas de purpura arsénobenzénique observés dans les cliniques dermatologiques de Paris.

Cependant, à cette époque, le purpura arsénobenzénique n'est pas encore une notion classique ; son existence était sans doute encore contestée car, dans les écrits relatifs aux accidents des arsénobenzènes, il n'était fait aucune mention du purpura.

Le premier cas véritablement impressionnant a été rapporté par Leredde en 1919. « J'ai observé depuis deux ans, dit cet auteur, deux cas d'hémorragies buccales et cutanées qui m'ont obligé à interrompre le traitement par le novarsénobenzol et un cas récent qui s'est terminé misérablement par la mort après la 23^e injection. » Ayant rapporté les observations de ces cas, Leredde ajoute : « Je n'ai pas trouvé, dans les travaux relatifs aux accidents de l'arsénobenzol, de faits comparables à ceux dont je viens de résumer l'observation. Quelques médecins en ont rencontré sans doute, mais sans les publier (depuis quatre ans, les travaux relatifs au traitement antisypilitique, à sa technique, sont rares). En publiant le cas de mort que j'ai eu à déplorer, je pense pouvoir mettre mes confrères à l'abri d'accidents semblables. »

Une de trois malades observés par Leredde entra par la suite dans le service de M. Marcel Labbé où elle mourut en dix jours avec un purpura hémorragique aigu. MM. Labbé et Langlois en relatent l'observation fort complète à la société médicale des Hôpitaux. « Ce purpura hémorragique aigu, disent les auteurs, rappelle de très près ce que l'on décrit ordinairement sous le nom de purpura infectieux, et l'évolution fortement fébrile complète la ressemblance. Mais il n'y a aucun doute à avoir sur l'étiologie, car les accidents ont été nettement provoqués par les injections de néo-arsénobenzol comme dans les deux cas rapportés par Leredde. C'est donc un type de purpura toxique arsenical. Ces faits ne sont guère connus. »

En 1920, Boutelier, dans sa thèse sur les accidents cutanés des arsénobenzènes, ébauche un premier travail sur les purpuras arsénobenzéniques. Il apporte lui-même quelques nouvelles observations très instructives.

Enfin, MM. Rabut et Oury, en 1922, rapportent deux cas mortels, dont les observations fort complètes nous ont été précieuses. Après Leredde, Labbé et Langlois, ils appellent à nouveau l'attention du public médical sur le danger que présentent les accidents hémorragiques des arsénobenzènes.

Récemment nous en avons observé un cas dans le service de M. Bergé, à l'hôpital Broussais.

A peu près à la même époque, M. Herscher, à l'hô-

pital Broca, en observait un autre qu'il a bien voulu nous communiquer.

Loin d'être contesté, le purpura d'origine arsénobenzénique est aujourd'hui bien reconnu.

Les observations semblent s'en présenter de plus en plus nombreuses, à mesure que se répand davantage l'usage des arsénobenzènes.

SYMPTOMATOLOGIE ET FORMES CLINIQUES

L'analyse de tous les cas de purpura arsénobenzénique observés jusqu'ici nous a permis de distinguer deux formes cliniques :

1. *Le Purpura simplex des membres.*
2. *Le Purpura hémorragique.*

Nous verrons que ces deux formes sont nettement différenciées.

Nous n'avons pas crû devoir distinguer une troisième forme, le *purpura rhumatoïde*, bien qu'on ait observé, dans quelques cas, des douleurs articulaires et périarticulaires avec ou sans érythème noueux. On peut retrouver ces douleurs à la fois dans le purpura simplex des membres et dans le purpura hémorragique, dans les cas bénins et dans les cas graves. La distinction d'un purpura rhumatoïde ne peut donc qu'apporter de la confusion.

1. LE PURPURA SIMPLEX DES MEMBRES est une forme essentiellement bénigne.

Son début n'apparaît que *quelques jours*, quatre à cinq environ, après l'injection d'arsénobenzène. L'exanthème est presque toujours localisé aux *membres inférieurs*, avec une prédilection remarquable. Dans quelques cas, on l'a observé aux membres supérieurs ; jamais il ne s'étend sur le reste du corps ; il n'est accompagné d'aucun autre signe d'intolérance.

Le Purpura simplex des membres *ne dégénère jamais en purpura hémorragique*. Quand on poursuit les injections d'arsénobenzène, ou bien il disparaît, ou bien il demeure aux membres. Nous reviendrons du reste sur ces faits qui méritent de retenir notre attention.

Voici quelques observations relatives à cette variété de purpura arsénobenzénique :

— Guénot nous présente deux malades de ce type : le premier est âgé de 70 ans, obèse, mais d'assez bonne santé générale. Pas de sucre ; albumine 0,20. Après deux injections de 0,30 de 606 à deux jours d'intervalle, l'albumine n'a pas augmenté, mais il s'est présenté une poussée assez forte de purpura aux membres inférieurs. Aussi a-t-on continué le traitement par les pilules au protoiodure.

Le second malade, porteur de plaques érosives ralano-préputiales, reçoit trois injections de 606 intraveineux (0,40 le 22 avril ; 0,40 le 28 ; 0,50 le 4 mai 1911). Guérison des plaques en quatre jours. Deux jours avant sa troisième piqûre, quelques taches de purpura sur les jambes. Ces

taches disparaissent en quatre jours malgré la troisième piqûre.

— Une femme de 40 ans observée par MM. Rabut et Oury présente un érythème purpurique au niveau des membres inférieurs. Cette éruption débute très légère, après la septième piqûre au cours d'une première série de novarsénobenzol. Une huitième piqûre est cependant pratiquée, et, quelques jours après, sans autre symptôme, l'érythème purpurique a foncé, et s'est étendu à toute la surface des membres inférieurs.

— Milian a observé une fois, nous dit Boutelier, chez un tabétique, quelques taches violacées hémorragiques aux coudes et aux points de frottement, dans les jours qui suivaient l'injection.

— Une malade du dispensaire Alfred Fournier, dit encore Boutelier, voit apparaître le jour de sa 13^e piqûre de novarsénobenzol à 0 gr. 75 (dose totale : 8 gr. 30) un petit érythème purpurique des membres inférieurs qui avait disparu 13 jours après.

— Brauer injecte à un syphilitique primaire 0 gr. 2 de salvarsan acide et voit apparaître le lendemain de nombreuses pétéchies de la grandeur d'une tête d'épingle. Ces pétéchies disparurent en 7 jours, bien que l'on ait continué à faire 3 injections de 606 à 0 gr. 15.

— Brauer cite encore un cas de purpura simplex qui disparaît en 10 jours, malgré quatre nouvelles injections de salvarsan à 0,4.

Les cas qui suivent concernent la variété de purpura simplex de type rhumatoïde :

— Un malade de Guénot présente un chancre érosif du gland de 5 jours. On fait une série de 606 : 0,30, 0,40, 0,40, 0,40, les 15, 17, 20, 23 février 1912. Cicatrisation en 3 jours. Pas d'accidents secondaires. Bauer négatif le 28 mars. 4

jours après sa dernière injection, douleurs rhumatoïdes dans les articulations des membres inférieurs et quelques jours après, purpura des membres inférieurs. Léger œdème des malléoles. Pas d'albuminurie. Guérison totale en quelques jours.

— Brauer signale chez un syphilitique tertiaire qui avait reçu 0 gr. 45 de salvarsan intra-fessier, l'apparition d'un purpura rhumatoïde, consistant en un exanthème hémorragique composé d'efflorescences de la grandeur d'une tête d'épingle à une lentille, disséminées particulièrement sur les jambes, avec coexistence de douleurs articulaires multiples. Les jambes présentaient des nodosités atteignant jusqu'à la grosseur d'un œuf de pigeon, dures, inflammatoires et comparables à l'érythème noueux. Cette éruption guérit en 6 jours.

— Boutelier rapporte que Milian, chez un syphilitique secondaire à qui il avait injecté 0 gr. 45 de néorsalvarsan, puis 0 gr. 40, vit survenir, 3 jours après la dernière piqure, accompagnées de douleurs lombaires et d'une fièvre oscillant entre 38° et 39°9, des taches purpuriques des jambes et des bras qui disparurent en quelques jours.

2. LE PURPURA HEMORRAGIQUE est une forme grave. En vérité, on peut observer tous les intermédiaires, depuis la forme peu sévère jusqu'à la forme mortelle. Mais, dans les cas qui paraissent relativement bénins, la gravité est en puissance : poursuit-on le traitement arsénobenzénique, on provoque fatalement la mort.

C'est par heures que l'on compte le début du purpura hémorragique arsénobenzénique. Il apparaît générale-

ment de 2 à 12 heures après l'injection provocatrice. C'est toujours par la cavité buccale que l'accident fait son apparition : le symptôme initial est la *gingivorragie*; assez souvent, précédant de peu la gingivorragie, nous avons noté la présence de *bulles sanguinolentes sur la face interne des joues*.

Lorsqu'on peut les observer, ces bulles constituent un signe avertisseur de haute importance. Dans un cas rapporté par Leredde, des bulles sanguinolentes de la muqueuse buccale étaient le seul signe constaté tout d'abord; on fit une nouvelle injection d'arsénobenzol, et la gingivorragie apparut; la malade mourut quatre jours après. Notre malade de Broussais nous a signalé ces bulles comme premier symptôme.

La gingivorragie est quelquefois accompagnée d'*épistaxis*; dans un cas de MM. Rabut et Oury, l'épistaxis existait seule.

On peut dire que *c'est dans la cavité rhino-buccale que les accidents font leur apparition*. Ensuite on voit survenir l'entorroragie, les hématoméses, l'hématurie. Entre temps, le purpura se développe d'une manière désordonnée, sur les membres et sur le tronc, dans la cavité buccale; la peau et les muqueuses sont irrégulièrement atteintes. On observe depuis le piqueté hémorragique jusqu'au grand placard ecchymotique.

Quand le purpura hémorragique évolue vers la mort, on voit s'élever tardivement la température, et le sujet

meurt dans le coma en une à trois semaines après l'injection néfaste.

Il est intéressant de noter, pendant toute l'évolution de ces accidents hémorragiques, une *absence remarquable de signes d'insuffisance viscérale*. Aucun des cas mortels qui ont été consignés ne comportent de symptômes d'ordre hépatique ou rénal : pas d'albuminurie, pas d'urobilinurie, pas d'œdèmes, pas d'hypertension, pas d'ictère. A la percussion, le foie apparaît normal. Du reste, ces données cliniques sont corroborées par les données anatomiques : toutes les fois que l'autopsie a été pratiquée, celle-ci n'a jamais permis de révéler quelque atteinte viscérale.

Un autre signe négatif est à signaler : *l'absence de tout prodrome* : l'injection paraît être parfaitement supportée jusqu'à l'apparition des symptômes hémorragiques.

Dans un cas signalé par Boutelier et terminé par la guérison, le malade présenta, une heure et demie après l'injection, des frissons et des vomissements. Dans un cas de Leredde, également terminé par la guérison, il y eut un « état congestif de la face », interprété comme un « état de crise nitritoïde ». Hormis ces deux cas, nous n'avons jamais noté l'association de signes d'intolérance aux arsénobenzènes.

Nous aurons à revenir sur ces remarques, au chapitre de la Pathogénie.

Nous donnons à la suite le résumé de quelques obser-

vations relatives à la forme hémorragique du purpura arsénobenzénique :

— MM. Rabut et Oury, dans la *Presse médicale* du 20 septembre 1922, citent le cas d'un homme de 41 ans chez qui une première série de novarsénobenzol est parfaitement supportée. Quelques mois après une deuxième série est recommencée. C'est huit heures après une injection de 0 gr. 30 de novarsénobenzol qu'apparut un premier saignement de la muqueuse buccale. Le lendemain se produit une épistaxis qui se prolonge pendant la journée. Les phénomènes hémorragiques s'arrêtent là, tandis que des pétéchies, quelques placards ecchymotiques apparaissent disséminés sur les téguments en même temps que des bulles sanguinolentes au niveau de la muqueuse buccale. Les éléments évoluèrent en plusieurs poussées successives ; tous avaient disparu en quinze jours.

— Une femme de 40 ans, qui fait l'objet d'une observation personnelle de Boutelier, reçoit une première série de novarsénobenzol en novembre 1918-janvier 1919 ; on recommence une série 20 jours après. Le jour qui suivit la 5^e injection, la malade remarqua sur la langue un petit point noir, et ses gencives saignèrent. Trois jours après apparurent de nombreuses taches sur la langue et à la face interne des joues, des taches ecchymotiques sur les membres et sur le corps.

En janvier 1920, on la remet au novarsénobenzol. Elle reçoit successivement : 0,30 le 20 janvier ; 0,15 le 25 janvier ; 0,10 le 28 janvier ; 0,15 le 1^{er} février. Environ 1 h. 1/2 après l'injection, se produisent des nausées, des vomissements, des frissons, de la céphalée. Deux heures après : hémorragies gingivales abondantes, puis métrorrhagies. Taches purpuriques assez rares, mais dispersées sur tout le

corps de la dimension d'une tête d'épingle à celle d'une lentille.

Taches purpuriques sur la muqueuse de la face interne des joues ; tache de même nature sur la pointe de la langue.

Le 3 février 1920, les taches cutanées sont en voie de décroissance. Les taches buccales ont disparu. Plus d'hémorragies gingivales.

Le 4 février, les taches purpuriques s'effacent progressivement.

Le cas de cette malade est particulièrement intéressant, parce qu'il montre que les accidents hémorragiques sont capables de se reproduire à longue échéance. *Dix mois* après les premiers accidents hémorragiques, une nouvelle piquûre déclanche les mêmes accidents.

— Voici maintenant une observation inédite que nous devons à l'obligeance de M. Herscher : (Dispensaire Fracastor. Hôpital Broca). Mlle J. B..., 1923.

Il s'agit d'une femme de 31 ans qui porte une syphilis ancienne. A plusieurs reprises, elle a reçu des séries de novarsénobenzol (3 gr. 05 total) de sulfarsénol, d'huile grise pour des crises comitiales avec B.W.++.

A la suite d'une injection de novarsénobenzol qui était la cinquième d'une série, la malade voit apparaître, quelques heures après, de la gingivorragie, des selles sanglantes, de l'hématurie. Le lendemain, on constate un purpura étendu sur les membres inférieurs, particulièrement à la face antérieure des cuisses et à la face interne des jambes. Les gencives saignent ; la rate est grosse ; le foie est normal.

Trois jours après, le purpura pâlit. En cinq jours, piqueté

hémorragique et taches ecchymotiques disparaissent complètement.

— Chez une malade de Leredde, une première série de novarsénobenzol ne détermine aucun accident. Une seconde série, « malgré l'association d'adrénaline, » dit l'auteur, détermine un état congestif de la face, des hémorragies gingivales après chaque injection de novarsénobenzol. On fait cependant trois nouvelles injections de novar à 0,45, 0,60, 0,60 en 11 jours. Après les deux premières, « état de crise nitroïde », hémorragies gingivales passagères. Après la troisième : mêmes phénomènes, mais les hémorragies gingivales durent une heure. Le lendemain : mélœna. Deux semaines après le malade se plaint d'une sensation de pesanteur hépatique et présente un peu de subictère ; on décide de renoncer à l'usage du novarsénobenzol.

Le malade a toujours eu des troubles hépatiques depuis l'âge de 13 ans : douleurs, poussées d'urobilinurie.

— Le malade que nous avons observé dans le service du Docteur Bergé, à l'Hôpital Broussais, représente un bel exemple de purpura hémorragique arsénobenzénique à type rhumatoïde. Voici son observation inédite :

M. G. Sp., 46 ans, homme de peine. Est entré à l'hôpital pour des troubles nerveux qu'il a été facile de rattacher à la syphilis. B.W.++ à plusieurs reprises. Il a reçu plusieurs séries de quinio-bismuth. Puis en novembre-décembre 1922 on lui fait une série de novarsénobenzol de 10 injections : 0,15, 0,15, 0,50, 0,30, 0,45, 0,60, 0,60, 0,75, 0,75. Pas d'accidents. En février-mars, on refait une nouvelle série de novar. : 0,15, 0,30, 0,45, 0,45, 0,45, 0,60, 0,60, 0,75,

Dans la nuit qui a suivi la dernière injection (23 mars 1923) le malade a vu apparaître des bulles sanguinolentes à la face interne des joues ; en même temps, il a présenté de la gingivorrhagie. Le lendemain, il est pris d'une éruption purpurique qui, par la suite se généralise.

Le 28 mars on note : innombrables petites plaques punctiformes ou tout au plus lenticulaires disséminées sur les cuisses, les avant-bras, les mains, confluentes en quelques régions, notamment à la face dorsale des deux pieds, formant quelques plaques irrégulières un peu étendues au pli du coude, à la face interne de l'avant-bras droit. Il y a également des taches purpuriques à la face interne des deux joues avec sphacèle (en un point au moins) superficiel de la muqueuse. Une selle ce matin est faite d'un méléna épais d'aspect goudron avec sang noir visqueux autour. Hier et avant-hier les selles étaient également fortement méléniques. Les urines aujourd'hui sont rouge noir, fortement hématuriques. Il y a ainsi hématurie depuis hier. Pas d'hyperthermie, ni douleurs, ni malaises. A craché abondamment du sang (salive sanglante). Aucun autre trouble cutané que le purpura.

29 mars. Urines toujours légèrement hématuriques, mais beaucoup moins qu'hier. Selles poisseuses rouge noir. Taches purpuriques paraissant avoir augmenté de nombre ; elles sont de la dimension d'une tête d'épingle. Depuis deux jours, nuit et jour, le malade se plaint d'élançements continuels violents à la face externe de la jambe droite. Se plaint également d'un peu de douleur dans les mouvements du genou, de l'articulation tibio-tarsienne droite. Réflexes rotuliens normaux.

30 mars. Urines légèrement teintées. Selles analogues à celles de la veille. Quelques nouveaux éléments purpuriques

à la face interne de la cuisse. Deux éléments de purpura sur la langue, gros comme des lentilles.

31 mars. Rien de nouveau du côté des muqueuses. A la face externe de la jambe droite, une brûlure a été déterminée par un cataplasme de farine de lin : apparition de deux grandes phlyctènes à liquide séreux, clair, citrin. Autour : large zone érythémateuse purpurique, placard à contours géographiques semé de quelques taches noires de la dimension de pièces de 0 fr. 50 à 1 fr. Urines à peine teintées. Selles abondantes poisseuses toujours sanglantes.

1^{er} avril. Les taches cutanées s'effacent. Persistent et augmentent les réactions purpuriques à l'irritation. La place du cataplasme est marquée par une vaste ecchymose noire, irrégulière, sinueuse. Au cours d'un examen des réflexes pratiqué hier, on a pincé la peau de la face dorsale des pieds ; la marque en est restée sous forme de quatre ecchymoses violacées.

A la face externe de la jambe droite on note aussi deux ecchymoses bleues aux points où l'on a exercé des pressions en recherchant le réflexe d'Oppenheim. Persistance de l'arthralgie.

9 avril. Les taches purpuriques de la peau se sont complètement effacées, laissant cependant encore quelques marques brunâtres. Il existe encore plusieurs traces véritables ecchymotiques, notamment à la face dorsale du pied gauche, à la face externe de la jambe gauche et résultant de pressions ou pincements qui manifestement chez un homme normal n'auraient pas été suivies d'extravasations sanguines. A la face externe de la jambe droite existent plusieurs croûtelles larges et irrégulières, noir foncé, correspondant à des phlyctènes dont le fond est devenu très hémorragique. Le malade a eu du méloëna constant qui a

cessé pour la dernière fois hier matin. L'état général est excellent. Le malade a eu de fortes douleurs spontanées autour de l'articulation tibio-tarsienne droite, surtout en avant et aussi derrière la malléole externe, et aussi derrière le genou droit. Ces douleurs qui ont été très vives, d'après le malade, ont revêtu la forme d'élançements et ont empêché le malade de marcher, par une sorte de faiblesse concomittante. Les douleurs paraissent avoir affecté surtout les parties périarticulaires, tendons et gaines synoviales. Elles s'aténuent actuellement. La muqueuse buccale est guérie. Urines très claires. Pas d'albumine.

Un examen du sang pratiqué le 30 mars a donné les résultats suivants :

Temps de saignement : 45 minutes.

Temps de coagulation : 4 minutes.

Globules rouges : 4.350.000.

Globules blancs : 2.740.

Voici maintenant les observations résumées de quelques cas mortels :

MM. Rabut et Oury en publient deux, dans la *Presse Médicale*, du 20 septembre 1922 :

— Le premier malade est un homme de 45 ans. Il vient consulter dans le service de M. le professeur Claude, à l'hôpital Saint-Antoine, pour un tabès typique. B.W.+ dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Après avoir vérifié l'intégrité des différents appareils, le traitement spécifique est institué. Le malade reçoit une première série d'injections de novarsénobenzol du 3 juin au 15 juillet 1921, dont le total atteint 3 gr. 15 répartis par doses de 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 60,

0 gr. 60, 0 gr. 75. Légèrement amélioré par le traitement qu'il a d'ailleurs fort bien supporté, il est remis aux injections arsénicales vers le 1^{er} septembre et reçoit à nouveau 3 gr. 15 de novarsénobenzol de septembre jusqu'au 15 octobre environ.

Le malade est à nouveau revu à la consultation du Pr Claude au début de décembre 1921. On reprend une troisième série arsénicale le 21 décembre. De semaine en semaine, le malade reçoit 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 30, 0 gr. 45, 0 gr. 45 de novarsénobenzol. Jusqu'au 30 janvier il supporte parfaitement ces injections ; à aucun moment les urines ne contiennent d'albumine ; pas une seule fois au cours des 17 injections reçues, le malade n'accuse le moindre malaise. Le 2 février, on lui fait une nouvelle injection de 0,60 de novarsénobenzol. L'injection est bien supportée, et le malade rentre chez lui comme de coutume. Trois heures après, sans aucun phénomène prodromique, le malade a une gingivorragie assez importante. Le soir : urines sanglantes.

Le lendemain matin, on voit sur toute la surface des téguments de très nombreux éléments purpuriques, les uns en macules ovalaires nettement limitées, les autres en larges ecchymoses. Au niveau des muqueuses on constate des lésions de même ordre ; de multiples papules purpuriques, au nombre de 6 à 10, forment des saillies très marquées à la face dorsale et aux bords de la langue. La muqueuse jugale droite est occupée par un large placard ecchymotique, à surface irrégulière, et qui lui donne un aspect truffé. Une gingivorragie prolongée et abondante réapparaît.

L'examen des organes ne révèle aucune lésion notable. Le malade ne présente aucun trouble digestif ; pas de vomissements, le foie est normal à la percussion et à la pal-

pation. Diurèse satisfaisante. Pas d'albumine, ni d'urobiline.

Les gingivorragies persistent. Puis des hématomés et une hématurie se produisent. Cependant, le purpura pâlit, tandis que la température s'élève. Les muqueuses sont très décolorées. Le foie et la rate sont normaux à la percussion.

Le malade meurt dans un état d'asthénie extrême le 10 février.

Au cours de l'évolution de ce purpura, on a pratiqué successivement deux examens de sang :

7 février

Temps de saignement, 15 minutes.

Temps de coagulation, 25 minutes.

Coagulation à type plasmatique avec irrétracilité du caillot.

Globules rouges : 3.200.000.

Globules blancs : leucopénie considérable entre 800 et 1.200. (51 % de Polynucléaires neutro.)

10 février

Temps de saignement, 15 minutes.

Temps de coagulation, 14 minutes.

Coagulation plasmatique avec irrétracilité du caillot.

Globules rouges : 2.500.000.

Globules blancs : leucopénie aussi notable qu'au précédent examen, 1.000 à 1.200.

— Le second malade de MM. Rabut et Oury est un homme de 48 ans qui reçoit, à intervalle de un mois, deux séries de novarsénobenzol. Lors de la dernière injection, le malade,

qui à, paraît-il, l'habitude de se frotter journellement la bouche avec sa brosse à dents, dit s'être écorché, la veille, le palais, au cours d'un nettoyage énergique. On trouve, en effet, à l'endroit indiqué quelques taches ecchymotiques, mais, étant donné le récit du malade, on n'y attache aucune importance et on pratique la dernière injection.

Le lendemain (8 mars), le malade signale un saignement de nez qui l'a gêné toute la nuit. En dépit d'une thérapeutique énergique l'épistaxis persiste ; le teint se plombe. Quelques ecchymoses. se forment. La température est élevée et reste au-dessus de 39°. Après quelques alternatives, le malade meurt dans le coma, au bout de quinze jours. L'épistaxis avait persisté jusqu'à la mort.

Deux examens de sang ont été pratiqués :

19 mars

Temps de saignement, 30 minutes.

Temps de coagulation, 45 minutes.

Coagulation plasmatique avec irrétractilité du caillot.

Globules rouges : 2.360.000.

Globules blancs : 1.200.

22 mars

Temps de saignement : au bout d'une heure, le saignement persistait encore et on a arrêté l'hémorragie.

Coagulation plasmatique avec irrétractilité du caillot.

Globules rouges : 1.800.000.

Globules blancs : 1.500 (Poly-neutro, 55 %).

Plaquettes : 60.000.

— Un malade de Leredde reçoit, à partir du 25 mai 1918,

9 injections de novarsénobenzol à 30, 45 60, 75, 90, 105×4. Le traitement est parfaitement supporté. A partir du 12 août 1918, il reçoit une nouvelle série composée de 7 injections à 45,75, 90, 105×4. Le 18 novembre 1918 on reprend une nouvelle série : 3 injections à 30, 45, 60 sont bien supportées. La 4^e et la 5^e déterminent de la fatigue. La 6^e à 90 est suivie dans les 12 heures de l'apparition de quelques bulles, pleines de sang, au niveau de la muqueuse buccale. Pas de purpura. Pas d'albumine dans les urines. Fatigue prolongée. Trois semaines après la dernière injection (9 décembre 1918), on essaie d'en faire une nouvelle à 0,45. Trois heures après : hémorragie gingivale.

Le lendemain matin : bulle sanglante sur la langue. Grosses ecchymoses spontanées au niveau de l'avant-bras gauche. Fatigue.

Le 11 : bulles sanglantes plus nombreuses au niveau de la bouche. Taches purpuriques sur les membres et le tronc. Fatigue ; cependant le malade continue ses occupations. Le 12, les bulles se multiplient au niveau de la bouche et du pharynx ; dans la nuit, le malade tombe dans le coma et meurt.

— Environ un an après, Leredde observe le début d'un nouveau cas mortel. La fin est rapportée par MM: Marcel Labbé et Siméon Langlois, à la Société médicale des Hôpitaux.

Il s'agit d'une femme de 25 ans, qui, après une première série de 10 injections de novarsénobenzol, reçoit une nouvelle série, au bout de trois semaines de repos. Après la deuxième injection (0,45) précédée de la première par un intervalle de 15 jours, la malade présente un léger saignement du nez et des gencives au bout de deux heures. La

troisième, la quatrième, et la cinquième injection (0,45) sont suivies d'accidents semblables et de plus en plus importants. Huit jours après, la cinquième injection, apparaissent quelques ecchymoses sur les membres et quelques taches purpuriques sur une épaule.

« Inquiet de ces phénomènes, mais voulant poursuivre la stérilisation » on fait une sixième injection de novarsénobenzène (0,30). Pendant deux jours, pas d'hémorragies, mais les règles paraissent, en avance de huit jours, beaucoup plus abondantes que normalement, et durant 7 jours au lieu de 3. Puis les épistaxis reparaissent. La température s'élève. La malade est extrêmement pâle et asthénique. Elle s'éteint doucement dans le coma, environ trois semaines après la première injection qui fut suivie d'hémorragie.

Nous regrettons qu'on n'ait jamais pratiqué d'examen histologique des organes hématopoïétiques, dans les cas mortels qui ont été publiés.

En résumé, nous avons donc *deux types bien distincts*, du purpura arsénobenzénique. *L'un, le purpura simplex des membres, est une forme bénigne qui demeure telle et peut disparaître spontanément, malgré la prolongation du traitement arsénobenzénique; l'autre, hémorragique d'emblée, se termine fatalement par la mort, quand la médication arsénobenzénique est poursuivie.*

Comment expliquer cette divergence? S'agit-il d'une réaction de Herxheimer, dans le purpura simplex des membres? Si, comme nous l'avons supposé, le purpura simplex était vraiment l'expression d'une sorte de réac-

tion de Herxheimer, il commanderait la poursuite systématique du traitement arsénobenzénique. Le purpura hémorragique exige, au contraire, indubitablement, une conduite opposée, et nous dirons avec Lerredde :

« Des hémorragies muqueuses ou muqueuses et cutanées consécutives à une injection d'arsénobenzol ou d'un dérivé de l'arsénobenzol, représentent un phénomène d'alarme, et le plus grave des accidents d'intolérance : elles obligent à renoncer au traitement ».

Nous reviendrons sur ces questions.

La lecture des observations nous a montré assez fréquemment des complications d'ordre rhumatoïde au cours du purpura arsénobenzénique. Nous en avons donné quelques exemples se rapportant aux deux types cliniques du purpura arsénobenzénique. Déjà, en 1910, Jadassohn en publiait un cas typique. Notre malade de la salle Lasègue, à l'Hôpital Broussais, présentait des douleurs violentes au niveau des membres inférieurs ; ces douleurs affectaient moins l'article lui-même que les tissus périarticulaires.

L'érythème noueux vient quelquefois compliquer ce tableau, ainsi que nous offre une observation de Brauer, dont nous avons donné, plus haut, le résumé.

Rappelons que le purpura arsénobenzénique à type rhumatoïde, ne constitue pas une forme clinique définie : il appartient à la fois à la forme bénigne et à la forme grave du purpura arsénobenzénique. Les phénomènes

rhumatoïdes nous apparaissent comme un épisode qui reconnaît, sans doute, une pathogénie différente de celle du purpura lui-même.

C'est à dessein que nous n'avons pas parlé jusqu'ici des doses d'arsénobenzène. Les doses nous ont paru indifférentes : tel sujet fait un purpura simplex des membres avec une dose élevée, tel autre fait un purpura grave hémorragique avec une dose relativement faible. C'est affaire de terrain. Néanmoins, on peut dire, d'une façon générale, que *les accidents purpuriques apparaissent rarement avec une dose faible.*

Nous ne pouvons achever cette étude symptomatologique sans utiliser l'appoint de l'hématologie. Comme pour tout purpura, l'examen du sang joue, ici, un rôle capital ; il nous fournit de sérieuses présomptions sur le pronostic. D'autre part, nous verrons qu'on peut en tirer des conclusions pathogéniques.

Deux faits nous frappent tout d'abord, à l'examen des résultats hématologiques qui ont été notés au cours des purpuras arsénobenzéniques graves : une *leucopénie considérable et l'irrtractibilité du caillot.*

En septembre 1922, MM. Rabut et Oury ont mis en évidence cette remarquable leucopénie.

Elle a d'abord été constatée par eux au cours de plusieurs examens portant sur deux cas mortels. Les chiffres trouvés oscillaient entre 1.000 et 1.200 par m.m.c.

Dans le cas mortel rapporté par MM. Labbé et Langlois, en 1919, le chiffre des leucocytes était de 4.650. Chez notre malade de l'hôpital Broussais, nous avons noté 2.740 globules blancs.

Parallèlement à la leucopénie, nous avons trouvé dans tous les cas une *diminution du nombre des globules rouges*. Cette diminution est considérable dans certains cas mortels : 2.500.000 et 1.800.000 dans les cas rapportés par MM. Rabut et Oury : 1.600.000 dans l'observation de MM. Labbé et Langlois.

L'irrétectibilité marquée du caillot a été notée, par tous les auteurs qui ont pratiqué des examens hématologiques complets. Elle témoigne d'une *destruction des plaquettes*. Une seule fois on a recherché le nombre des plaquettes : il était de 60.000, au lieu de 250.000, chez un des malades observés par MM. Rabut et Oury.

Enfin, le *temps de saignement* s'est montré *considérablement allongé* dans tous les cas. Ses résultats sont précieux. « Le procédé du temps de saignement donne mieux qu'un simple renseignement, sur la coagulabilité du sang, puisqu'il fournit des indications sur l'aptitude de l'organisme à arrêter une hémorragie et en mesure le degré. » Nous avons constaté que ce temps était proportionnel à la gravité du cas.

En résumé, l'étude hématologique nous montre un déficit indiscutable de tous les éléments figurés du sang : les globules blancs, les globules rouges, les plaquettes.

Le purpura hémorragique arsénobenzénique nous apparaît donc comme un *syndrome hémorragique pur, vierge de tout phénomène viscéral, sans prodromes, et comportant exclusivement une diminution considérable des éléments figurés du sang.*

La leucopénie est particulièrement remarquable.

ETIOLOGIE — PATHOGENIE

AGE. — Le Purpura arsénobenzénique a une prédilection remarquable pour l'*age adulte*. La majorité des cas observés se rapportent à des sujets ayant dépassé la quarantième année. Nous ne connaissons aucun cas survenu dans l'enfance. M. le professeur Marfan nous a dit n'en avoir jamais observé chez des enfants. Du reste, la littérature médicale ne nous a révélé aucun cas de purpura juvénil arsénobenzénique.

Ceci n'est pas pour nous surprendre. Tous les accidents rapportés aux arsénobenzènes ne s'observent-ils pas presque exclusivement chez les adultes? La tolérance plus grave des enfants aux arsénobenzènes paraît bien démontrée, à l'heure actuelle.

SEXE. — Il nous a paru que les deux sexes étaient également exposés aux purpuras arsénobenzéniques.

FREQUENCE. — Le Purpura arsénobenzénique est

un accident *rare*. Par rapport aux autres accidents cutanés des arsénobenzènes, les éruptions du type purpurique occupent la dernière place avec les éruptions bulleuses; l'érythème sous toutes ses formes est certainement la plus commune des éruptions arsénobenzéniques; les érythrodermies viennent en second lieu. A ce propos, signalons l'absence d'association du purpura arsénobenzénique aux autres exanthèmes consécutifs aux injections d'arsénobenzènes; il faut faire cependant une exception pour l'érythème noueux.

NATURE DE L'ARSENOBENZENE. — Nous n'avons aucune observation de purpura produit par le luargol, le galyl, ou le sulfarsénol. Nous ne pouvons incriminer que le salvarsan et le néosalvarsan. Est-ce à dire que les autres composés arsénobenbéniques nous mettent à l'abri des accidents purpuriques? Nous ne le pensons pas. Le *salvarsan* et le *néosalvarsan* sont à la fois les plus actifs et les plus employés des arsénobenzènes; il est logique qu'ils soient aussi les plus incriminés dans la genèse des accidents.

DOSE. — La dose d'arsénobenzène ne fixe pas le type clinique du purpura; d'autre part, pour un même type clinique, elle n'est pas proportionnelle à la gravité du cas.

LA PURPURA SIMPLEX. — A propos de la symptomatologie, nous avons dit brièvement ce qu'on pou-

vait penser de la pathogénie du purpura simplex des membres, et nous avons fait allusion à la *réaction de Herxheimer*.

Nous avons été frappés par le fait que l'allure clinique de cette variété, bénigne de purpura arsénobenzénique, n'était pas celle d'une intoxication : la poursuite du traitement arsénobenzénique fait disparaître les accidents ou, tout au moins, ne les étend pas au-delà des territoires tégumentaires déjà frappés. D'autre part, l'apparition tardive des accidents (plusieurs jours après l'injection) ne cadre pas avec l'hypothèse d'une intolérance. De la sorte, nous avons été amenés à supposer que cette variété de purpura arsénobenzénique pourrait peut-être s'expliquer par l'hypothèse d'une sorte de réaction de Herxheimer.

« D'une manière générale, les symptômes liés à la réaction de Herxheimer s'atténuent d'injection en injection quand on répète celles-ci à une même dose ; parfois ils s'exagèrent parce que les phénomènes réactionnels ont persisté au niveau des lésions syphilitiques dans l'intervalle des injections » (Leredde).

« Ce qui caractérise avant tout la réaction de Herxheimer, c'est le fait que les phénomènes ont pour point de départ une région intéressée par la syphilis, méninges cérébrales dans la syphilis ancienne banale, la syphilis cérébrale, la paralysie générale..., méninges spinales, racines et cordons postérieurs, chez les tabétiques, rein

dans la syphilis rénale, etc. Les incidents et les accidents liés à l'intoxication ou à l'intolérance sont au contraire indépendants des localisations ». (Leredde).

Nous avons remarqué que la plupart des sujets atteints de purpura simplex arsénobenzénique étaient en période primaire ou secondaire de la syphilis.

Quoiqu'il en soit, le doute subsiste sur la pathogénie de ce purpura simplex arsénobenzénique. Nous présentons ici la réaction de Herxheimer au titre d'une simple hypothèse dénuée de tout caractère affirmatif.

PURPURA HÉMORRAGIQUE. — Pour expliquer le purpura hémorragique, pouvons-nous invoquer la réaction de Herxheimer. Non certes. Tout s'y oppose. Nous n'avons pas besoin d'insister sur ce point.

Nous ne pouvons davantage invoquer l'idée d'un choc hémoclasique, car l'évolution de ce purpura arsénobenzénique est incontestablement celle d'une intoxication.

Quelques auteurs pensent que le foie joue un grand rôle dans la genèse de cet accident, et supposent l'existence d'une lésion hépatique par l'arsenic. Or, dans aucun des cas mortels signalés jusqu'ici, nous n'avons relevé de phénomènes hépatiques. Des constatations nécropsiques ont permis, d'autre part, d'écarter toute idée d'hépatotoxie. Dans un seul cas, terminé par la guérison, il y eut du subictère et de l'urobilinurie; il s'agissait d'un malade qui présentait des troubles hépatiques depuis l'âge de 13 ans. Ce cas seul ne nous autorise à

tirer aucune conclusion en faveur de la théorie hépatique.

Or, nous savons que les ictères consécutifs au traitement arsénobenzénique sont d'une fréquence véritablement très grande. Qu'il nous suffise de rappeler, à ce sujet, les paroles de M. Garnier : « J'ai observé comme M. Grenet la fréquence de l'ictère à la suite du traitement de la syphilis par les arsénobenzènes. Quand j'avais un service où je recevais tous les ictériques d'une armée, j'observais très fréquemment des ictères apyrétiques chez des individus ayant eu la syphilis quelque temps auparavant, et ayant été soignés par la thérapeutique arsénicale. La fréquence de ces faits était telle que, dans le service, mon assistant et moi avions l'habitude, en présence d'un cas d'ictère apyrétique, de demander au malade quand il avait eu la syphilis.

L'absence remarquable de signes hépatiques, au cours et à la suite du purpura arsénobenzénique, nous permet de refuser au foie un rôle dans la genèse de cet accident.

Ceci nous laisse prévoir qu'il ne s'agit pas d'une intoxication arsénicale..

Depuis la découverte des arsénobenzènes, le terme d'intoxication arsénicale est regardé comme synonyme de celui d'intoxication arsénobenzénique, comme si la molécule arsenic fût la seule molécule toxique qui entra dans la composition des arsénobenzènes.

Devons-nous interpréter le purpura arsénobenzénique comme un accident d'intoxication arsenicale? L'empoisonnement par l'arsenic est, avant tout, un syndrome cholérique. Les vomissements, la diarrhée, la soif ardente, la tendance syncopale, l'ictère, les crampes et l'anurie forment le cadre du tableau clinique de l'intoxication arsenicale. A titre de phénomènes de diffusion peuvent se présenter des hémognies diverses : mélena, pétéchies, épistaxis, hémoptysies, hématurie. Ces phénomènes hémorragiques sont au second plan. Tout est dominé par l'intoxication du foie. Nous ne pouvons pas assimiler ce tableau clinique à celui que nous avons tracé du purpura arsénobenzénique.

Certes, l'examen des sujets qui ont succombé à l'intoxication arsenicale révèle une destruction notable des leucocytes; mais le fait saillant est avant tout et toujours la dégénérescence granulo-graisseuse du foie. Un examen histologique pratiqué par MM. Rabut et Oury, dans un cas de purpura hémorragique novarsénobenzénique « infirme le diagnostic de dégénérescence graisseuse du foie. »

Les sujets qui succombent au purpura arsénobenzénique conservent jusqu'à la mort, l'intégrité absolue des émonctoires; la diurèse est parfaite et, dans la plupart des cas, nous n'observons même pas d'albumine. Nous sommes loin du tableau clinique de l'intoxication arsenicale.

En 1919, MM. M. Labbé et S. Langlois ont tendance à écarter l'idée d'une intoxication arsénicale : « On signale bien incidemment, disent les auteurs, l'intoxication arsénicale dans l'étiologie des purpuras ; mais, à propos de l'intoxication aiguë ou chronique par l'arsenic, on indique seulement la possibilité de diarrhée sanguinolente et de purpura cutané ; il n'est pas question de purpura à évolution aiguë comme chez notre malade (purpura arsénobenzénique) ; dans l'intoxication par l'atoxyl on ne cite même point le purpura ».

En 1922, nous lisons dans un article de MM. Rabut et Oury (*Presse médicale* du 20 septembre) :

« Nous n'avons pu, en effet, retrouver aucun fait de purpura au cours de l'emploi du cacodylate ; l'atoxyl, lui-même, ne semble pas comprendre le purpura dans les phénomènes d'intoxication qu'il peut provoquer. »

Ainsi, nous serions amenés à penser, tout d'abord, que l'arsénobenzène agirait par sa texture intime, dans la production des accidents hémorragiques.

Ceci nous conduit à la question des accidents dits d'intolérance aux arsénobenzènes.

Rappelons brièvement que ceux-ci peuvent être classés en accidents immédiats, en accidents précoces et en accidents tardifs.

Il faudrait faire entrer les accidents purpuriques, qui nous occupent, dans la classe des accidents précoces. Cette classe comprend des manifestations multiples tel-

tes que vomissements, diarrhée, lumbago, céphalée, frissons, fièvre et quelques syndromes d'ordre anaphylactique (asthme, urticaire, etc.).

A priori, rien ne nous interdit d'annexer les accidents hémorragiques au groupe des accidents précoces que peut provoquer le complexe arsénobenzène considéré dans son entier. Mais nous allons voir que cette conception ne résiste pas à une étude plus approfondie.

L'intoxication par les arsénobenzènes en tant qu'arsénobenzènes semble, ici, peu soutenable. On sait en effet quelle est la faible toxicité de ces produits. « Les expériences très précises qui ont été faites à plusieurs reprises ont montré que le lapin pouvait tolérer jusqu'à 0, gr. 08 par kilogramme de salvarsan, 0,20 de néosalvaran ; et ce ne sont là que les cas les moins favorables ; dans certains cas, en effet, il supporte des doses beaucoup plus fortes. S'il est permis de conclure du lapin à l'homme, on voit quelles doses considérables on pourrait injecter sans inconvénient. ». Or, les accidents hémorragiques que nous voyons apparaître à la suite d'injections d'arsénobenzènes sont déclanchés à des doses bien inférieures aux doses toxiques de ce médicament.

L'expérimentation démontre que l'arsénobenzène, à quelque dose qu'on l'administre, n'est pas un toxique électif des éléments du sang.

Il n'est pas permis davantage d'attribuer les accidents

hémorragiques à une intoxication par accumulation ; ceci résulte de ce qui précède.

— Nous connaissons les remarquables travaux de MM. Duhot, Gaston, Flandin, et Tzanck sur la *fonction anticoagulante des arsénobenzènes*. Les arsénobenzènes ont, c'est démontré par la clinique et l'expérimentation, une action nettement anticoagulante. Nous pouvons supposer que chez certains individus, cette action peut se prolonger plus ou moins longuement et déterminer des accidents purpuriques et hémorragiques de gravité variable. .

« Le fait de recueillir et de conserver du sang prélevé par ponction veineuse dans un récipient en verre dont les parois ont été humectées d'une solution d'arsénobenzène (arséno-novar-sulfarsénol, etc.), rend ce sang incoagulable. On peut ainsi conserver plasma et éléments figurés non altérés pendant plusieurs semaines, si la prise du sang a été rigoureusement aseptique ».

« Lorsqu'on injecte une solution d'arsénobenzène dans la veine d'un sujet et qu'on prélève du sang dans la veine de l'autre bras, on constate, dès que l'injection est terminée, des modifications importantes du temps de coagulation du sang : dans certains cas, le sang a perdu la propriété de se coaguler à l'air ; dans d'autres cas son temps de coagulation est seulement allongé, passant de 6-12 minutes avant l'injection à 20-30 minutes et même plusieurs heures. Cet allongement du temps de

coagulation peut persister de 2 heures à plusieurs jours. Il arrive même que pendant tout le temps d'une série d'arsénobenzène, la coagulabilité sanguine d'un sujet reste modifiée et que plusieurs semaines soient nécessaires pour le retour à la normale ». Mais, MM. Flandin et Tzanek ajoutent : « Cette action des arsénobenzènes sur la coagulabilité du sang n'a *aucun contre-coup sur le temps de saignement* ; celui-ci ne nous a pas paru modifié. Nous ne pouvons encore dire s'il y a ou non un rapport entre le degré de l'action anticoagulante des arsénobenzènes et l'intolérance des malades à ces corps. Il ne le semble pas ».

De ces dernières constatations il ressort que l'action anticoagulante des arsénobenzènes ne peut être seule en cause, dans la genèse du purpura arsénobenzénique. Car, au cours du purpura arsénobenzénique, nous avons toujours noté un allongement considérable du temps de saignement, tandis que le temps de coagulation, dans certains cas, n'était que peu ou pas modifié. Ainsi chez le malade que nous avons observé à l'hôpital Broussai, le temps de saignement était de 45 minutes, alors que le temps de coagulation était de 4 minutes.

Enfin, la propriété anticoagulante des arsénobenzènes est incapable de nous expliquer le déficit permanent et profond des éléments figurés du sang.

Si l'action anticoagulante des arsénobenzènes joue un

rôle, dans la genèse du purpura arsénobenzénique, ce rôle ne peut être que secondaire.

L'expérimentation a montré que l'arsénobenzène, en tant qu'arsénobenzène, ne pouvait provoquer des accidents hémorragiques, quel que soit sa dose.

— Si maintenant nous analysons le complexe arsénobenzène au point de vue toxicologique, notre attention est immédiatement attirée vers le noyau *benzol*.

En 1919, au cours d'une discussion à la Société de Dermatologie, au sujet d'un cas d'erythrodermie exfoliatrice provoquée par le sulfarsénol, le Professeur Dubreuilh avait signalé l'action possible de la fonction benzénique dans la genèse de cet accident.

Depuis, de nouveaux soupçons ont été jetés sur le noyau Benzène dans la genèse des accidents consécutifs à la médication arsénobenzénique. Récemment, MM. Rabut et Oury ont eu le mérite d'insister sur le rôle possible du benzène dans l'apparition des purpuras hémorragiques arsénobenzéniques ; ils ont jeté les bases d'une théorie nouvelle.

C'est en s'appuyant sur des travaux relatifs à l'*action leucotoxique du benzène* que ces auteurs ont été conduits vers l'hypothèse du rôle du noyau benzénique dans les purpuras que nous étudions.

En 1897, Santesson de Stockholm rapporte une série de cas d'intoxication où le rôle du Benzol apparaît indiscutable. Il s'agit de sujets appartenant à une manu-

facture de pneus de bicyclettes où on utilisait le Benzol comme solvant du caoutchouc. Les malades présentent des éruptions purpuriques et des hémorragies. Quatre cas d'entre eux se terminent par la mort. Santesson ne manque pas d'accuser le Benzol et fait alors sur des lapins des expériences qui justifient pleinement cette accusation.

Spiegler en 1914, communique un cas curieux d'expérience sur l'homme : une leucémique, se traitant sans contrôle par le benzol, meurt avec des accidents purpuriques et une leucopénie à 1.400.

En 1919, une série de cas d'une intoxication d'allure particulière est observée dans le service du Dr Barker au John Hopkins Hospital à Baltimore, chez des jeunes filles de 14 ans qui travaillaient dans une salle où le benzène était utilisé comme solvant et où l'air était imprégné de vapeurs benzéniques. Ces cas sont caractérisés cliniquement par du purpura avec hémorragies des muqueuses. Ces constatations cliniques sont le point de départ d'une série de recherches pleines d'intérêt. L. Selling, dans le laboratoire du Dr Barker, démontre expérimentalement l'action leucotoxique du benzène et prouve que ce corps touche particulièrement le tissu myéloïde.

Nous pensons qu'il n'est pas inutile de reproduire ici les observations de Barker :

Observation I

Jeune fille de 14 ans. La malade fait remonter ses accidents présents au milieu du mois de mai 1909, environ une semaine avant son admission à l'hôpital, quand elle a remarqué pour la première fois des taches ecchymotiques sur les bras et sur les jambes. Peu après elle commence à saigner des gencives, du nez, du pharynx. Elle a une épistaxis qui dure deux jours. A aucun moment, elle n'a présenté de douleurs articulaires ou de symptômes gastro-intestinaux.

A son entrée à l'hôpital on note que les bras, les jambes et le tronc sont parsemés de taches allant du rouge au bleu, d'environ 3 mm. de diamètre et ne disparaissant pas à la pression. Sur la face également on remarque plusieurs taches. Sur les téguments de la région pré-tibiale on voit une large ecchymose ; sur la face externe des jambes il y en a une autre semblable d'aspect mais plus petite. Les gencives laissent apparaître un saignement léger, particulièrement aux alentours d'une alvéole déshabitée; elles ne sont pas œdématisées. Sur l'amygdale droite et son pilier antérieur, s'étend une plaque de sphacèle entourée d'une zone inflammatoire. A ce niveau se fit une hémorragie sévère qu'on dût traiter avant l'admission de la malade à l'hôpital. Pas d'engorgement ganglionnaire. Pas d'œdème des membres inférieurs.

Pendant les premiers jours qui suivent son admission à l'hôpital la malade est faible, mais, malgré une anémie très marquée, son état paraît très satisfaisant. La bouche et le pharynx continuent à saigner; un caillot de sang est expulsé par la bouche. Des taches nouvelles de purpura apparaissent, dont quelques-unes sur les gencives.

Le 3 juillet, la malade offre l'apparence d'une véritable

intoxiquée ; elle devient somnolente. On pratique une transfusion du sang.

Le 4 juillet, la situation paraît améliorée ; la malade sort de sa somnolence.

Son amélioration se maintient ainsi pendant deux jours, puis, le 6 juillet, elle meurt.

Durant son séjour à l'hôpital, on n'a rien noté dans les urines, sauf un peu d'albumine après la transfusion du sang ; il n'y a pas eu d'ictère. L'hémoculture et le séro-diagnostic de Widal étaient négatifs.

Un examen du sang a montré une leucopénie très marquée. La rétractilité du caillot était à peine apparente après 24 heures.

Autopsie : la moelle osseuse apparaît nettement aplasiée.

L'examen des viscères ne révèle rien de très particulier.

Observation II

Jeune fille, 14 ans.

Admise à l'hôpital en juillet 1909 parce qu'elle se plaint de douleurs et de « taches sur le corps ».

« L'examen physique et l'évolution de la maladie étant absolument identiques à ceux du cas précédent, leur exposé nous apparaît inutile ».

L'examen du sang révèle une leucopénie marquée. Aucune rétraction du caillot après 48 heures.

L'état histologique de la moelle osseuse est identique à celui du cas précédent, avec une diminution toutefois moins prononcée des éléments cellulaires.

Observation III

Même âge.

Chez cette malade, l'état général est resté excellent. Pur-

pura beaucoup moins étendu que chez la précédente malade. Guérison en 6 jours.

En 1897, à la Société médicale des Hôpitaux, MM. Le Noir et Claude communiquent un cas de purpura attribué à l'intoxication par le Benzol.

En 1914, à la Société de Médecine légale de France, MM. Julien et Borin rapportent également un cas de purpura hémorragique mortel par les vapeurs de Benzine.

En 1919-1920, Delarue, dans sa thèse sur l'intoxication par le benzol, rapporte trois cas de M. Oettinger.

Récemment, M. Socquet publia deux autres faits de purpura aigu mortel d'origine professionnelle. Il s'agissait de jeunes filles ouvrières dans des usines de guerre et qui travaillaient dans une atmosphère chargée de vapeurs de Benzol.

Toutes ces observations sont identiques.

La dernière parue fut communiquée à la Société médicale des Hôpitaux, il y a peu de temps, par MM. Flaudin et Roberti; elle est fort complète; son exposé nous dispensera de celui des précédentes :

Une ouvrière qui manipulait constamment de la dissolution de caoutchouc dans du benzol, entre à l'hôpital Saint-Louis le 22 septembre 1921.

La malade est d'une pâleur cireuse, les lèvres et les conjonctives exsangues; elle est asthénisée; sa température est à 40°.

Les téguments, sauf la face et le cou, sont mouchetés de pétéchies lenticulaires pour la plupart ; des ecchymoses allant de la dimension d'une pièce de 5 fr. à celle d'une main, sont éparses sur les hanches, l'abdomen, la région lombaire ; le crachoir est rempli d'un sang très pâle venant des gencives et l'on constate une métrorrhagie qui date, paraît-il, de 14 jours.

L'examen viscéral fournit peu de renseignements : le foie, qui débordé d'un travers de doigt le rebord des fausses côtes, ne peut être considéré comme gros ; la rate n'a pas de matité anormale ; on ne trouve rien aux poumons qu'un peu de congestion aux deux bases et une respiration superficielle et rapide ; rien au cœur qu'une tachycardie à 140. Tension normale.

Il n'y a aucun signe méningé. Pas d'arthropathies. Pas d'hémorragies intestinales ni rénales, et le toucher vaginal ne révèle rien d'anormal.

L'hémoculture ainsi que l'ensemencement d'une tache purpurique sont négatifs. Par contre, les épreuves suivantes donnent des résultats très importants :

Temps de saignement : plus de 1 heure et demie.

Temps de coagulation : 6 minutes.

Globules rouges : 2.110.000.

Globules blancs : 1.680 (Polyn. 3 p. 100).

Irrétractilité du caillot.

24 septembre. Epistaxis très violente qu'un double tamponnement n'arrête pas complètement.

25 septembre. L'épistaxis dure encore.

26 septembre. L'état est des plus inquiétants. T° 41. Puls 160.

La malade meurt le 27 septembre.

Un dernier examen du sang pratiqué le 26 donna les renseignements suivants :

Temps de saignement : plus d'une heure.

Temps de coagulation : 7 minutes.

Globules rouges : 770.000.

Globules blancs : 1.160 (Poly, 2 p. 100).

Autopsie : Moelle osseuse : Très nombreux mononucléaires moyens et lymphocytes, polynucléaires très rares ; myélocytes rarissimes et même discutables, pas d'éosinophiles. Donc : aplasie de la moelle osseuse.

Si nous comparons les résultats des examens hématologiques de cette observation, à ceux que nous avons notés, par exemple, chez notre malade de M. Bergé, nous sommes frappés par l'identité absolue des formules. Dans les deux cas nous retrouvons les mêmes caractères : *allongement considérable du temps de saignement, irrétractilité du caillot; anémie; leucopénie considérable.* Les examens du sang pratiqués chez les deux malades de MM. Rabut et Oury, nous offrent les mêmes conclusions, Chez ces derniers cependant il faut ajouter que l'allongement du temps de coagulation est très marqué. Dans le cas mortel de purpura arsénobenzénique, rapporté par MM. Labbé et Langlois, nous retrouvons encore des résultats hématologiques semblables : Temps de saignement : 60 minutes. Temps de coagulation : 19 minutes Irrétractilité du caillot, Globules rouge : 1.601.000. Globules blancs : 4.650 (Poly. 30)

Sur le terrain clinique l'identité reste entière : Quels que soient les travaux que nous résumions, depuis ceux de Santesson jusqu'aux plus récents, l'intoxication par

le benzol peut être cliniquement formulée : *Syndrome hémorragique, sans prodromes, ni phénomènes viscéraux.*

C'est la définition que nous avons donnée plus haut du purpura hémorragique arsénobenzénique.

En présence de l'analogie frappante qui existe entre le caractère de l'intoxication par le Benzol et celui du purpura hémorragique arsénobenzénique, nous ne pouvons nous défendre d'incriminer le noyau benzénique dans la pathogénie des accidents hémorragiques des arsénobenzènes.

M. Lévy-Bruhl, dans une publication récente, a précisé l'action leucotoxique du benzène. Cet auteur a montré que le Benzène devait être rangé parmi les agents capables de produire une *leucolyse véritable*.

Nous savons que, parmi les substances considérées comme leucolytiques, un premier groupe de corps, dont le type est la peptone, produisent une hyperleucocytose apparente et passagère liée non à la destruction des leucocytes mais à leur afflux vers les organes et les vaisseaux profonds, d'où diminution considérable dans le sang périphérique. Cette leucopénie passagère et purement apparente puisqu'elle ne se constate que dans la circulation superficielle, est un signe révélateur d'un syndrome décrit par le professeur Widal et ses élèves sous le nom de choc hémoclasique. Mais, à côté de ces agents qui produisent une leucolyse apparente, il en est

d'autres qui déterminent un état de leucopénie vraie. C'est parmi ces derniers qu'il faut ranger le benzol.

Cette substance est manifestement un puissant destructeur de leucocytes. » La rapidité de la baisse globulaire, l'intensité et la durée de la leucopénie réalisée par le benzol témoignent d'une action leucolytique véritable ; à l'hypoleucocytose par insuffisance de formation en rapport avec les lésions dégénératrices des organes lymphoïétiques, s'ajoute un processus de destruction direct, comme le prouvent les formes de dégénérescence leucocytaire signalées par Selling dans le sang circulant et confirmées par nombre d'auteurs » (Lévy-Bruhl).

Le Benzol s'attaque donc globalement à tous les éléments hématologiques : les *organes hématopoïétiques* et *le sang circulant*.

Le Benzol agit à la manière d'un toxique ; ce n'est pas un simple agent producteur d'hémoclasie.

Pour compléter cette étude pathogénique, il nous reste à expliquer comment le noyau benzénique peut, dans certain cas, se libérer du complexe arsénobenzène. pour accomplir son œuvre leucolytique.

Faut-il incriminer l'instabilité de certaines préparations du médicament ? Ou bien faut-il accuser une *constitution destructive spéciale des humeurs* ?

Cette dernière hypothèse nous paraît la plus vraisemblable, étant donné la possibilité de répétition, à longue échéance, des accidents hémorragiques chez un même

individu. Nous avons vu, en effet, que, dans le cas personnel signalé par Boutelier, un sujet présentait de nouveau, à une nouvelle injection pratiquée dix mois après la précédente, des accidents de purpura hémorragique.

Nous savons « que la molécule d'arsénobenzène est particulièrement fragile ; le contact prolongé de l'oxygène, une température dépassant 20°, une solution contenant plus de 4 p. 100 de NaCl suffisent à l'altérer ». On a montré que la réaction acide du sang favorisait cette désintégration.

Il n'est pas illogique de supposer qu'il puisse se produire de telles transformations dans l'organisme, sous l'effet d'un état spécial, inconnu, mais probable des humeurs de l'individu qui réagit de cette façon anormale.

CONDUITE A TENIR — PRONOSTIC

Sur le *purpura simplex* nous avons porté un pronostic bénin. Il nous a semblé que son apparition *n'excluait pas nécessairement la poursuite du traitement arsénobenzénique*. Si son existence s'expliquait, comme nous l'avons supposé, par une sorte de réaction de Herxheimer, il commanderait, au contraire, la poursuite systématique du traitement arsénobenzénique.

Cette question mériterait d'être élucidée.

En ce qui concerne la *variété hémorragique*, nous sommes en droit d'être catégorique. L'histoire nous enseigne que toute les fois qu'en dépit de son apparition on a tenté de poursuivre la médication arsénobenzénique, les accidents se sont aggravés et ont évolué vers la mort, quelle que soit la façon dont le malade avait supporté le médicament, avant l'éclosion des accidents.

Si, au cours d'un traitement par les arsénobenzènes, nous voyons apparaître des bulles sanguinolentes de la muqueuse buccale ou un gingivorragie ou une épistaxis nous devons immédiatement cesser la médication. Quel que soit le temps écoulé, la médication arsénobenzénique ne doit jamais être reprise.

On poursuivra le traitement antispécifique par le mer-

cure ou par le bismuth, après la cessation complète des phénomènes hémorragiques.

De la sorte, en règle générale, on peut espérer la guérison de ces phénomènes, car *il est très rare que la situation soit irrémédiable dès la première alerte.*

Quels sont les éléments qui permettent de prévoir cette guérison ?

Temps de saignement, degré de rétractilité du caillot, chiffre des leucocytes, chiffre des hématies, sont les quatre données principales sur lesquelles nous pouvons baser le pronostic. La persistance de l'augmentation marquée du temps de saignement, et de l'irrétactilité complète du caillot, jointe à l'abaissement progressif du chiffre des globules blancs et des globules rouges, témoignent de la destruction irrémédiable des centres hématopoïétiques et nous informent d'une issue fatale.

Le rôle spirilicide des arsénobenzines étant entièrement dévolu à la molécule arsenic, on peut se demander si, grâce à la substitution au noyau benzène d'un noyau neutre, il ne serait pas possible d'accorder le bénéfice de l'arseniothérapie aux syphilitiques enclins aux accidents hémorragiques des arsénobenzènes.

Il n'est pas absurde de l'espérer si, du moins, comme nous le pensons, ces accidents hémorragiques sont imputables au noyau benzénique.

CONCLUSIONS

1. Il y a lieu de distinguer deux grandes variétés de purpura arsénobenzénique : le purpura simplex des membres, et le purpura hémorragique.

Ces deux variétés sont cliniquement bien distinctes.

2. Le *Purpura simplex* des membres est une forme bénigne qui est presque toujours localisée aux membres inférieurs.

Il apparaît de un à cinq jours environ après l'injection ; il ne dégénère jamais en purpura hémorragique ; dans quelques cas, il cède à la poursuite du traitement arsénobenzénique.

Sa pathogénie diffère, sans doute, de celle du type hémorragique. Peut-être s'agit-il d'une réaction de Herxheimer.

3. Le *Purpura hémorragique* mérite spécialement d'attirer notre attention. On peut le définir ainsi : Syn-

drome hémorragique, sans prodromes, sans phénomènes viscéraux, avec atteinte exclusive et profonde de tous les éléments hématologiques.

Le début, qui a lieu quelques heures après l'injection, est marqué par un accident rhino-buccal : bulles sanguinolentes de la bouche, gingivorragie, épistaxis. L'éruption purpurique apparaît ensuite. Enfin, le tableau clinique se complète plus ou moins par de l'entérorragie, de l'hématurie, des hématomèses, etc. La mort peut survenir dans l'asthénie et l'hyperthermie.

4. L'évolution est relativement longue. En général, elle n'est pas fatale dès la première injection suivie d'hémorragie. Mais la mort est toujours certaine quand la médication arsénobenzénique est poursuivie.

Si, au cours d'un traitement par les arsénobenzènes, nous voyons apparaître des bulles sanguinolentes de la muqueuse buccale ou une gingivorragie ou une épistaxis, nous devons immédiatement cesser la médication. Quel que soit le temps écoulé, la médication arsénobenzénique ne doit jamais être reprise.

5. Le Purpura hémorragique arsénobenzénique est vraisemblablement le résultat d'une lésion des tissus hématologiques par le noyau benzénique libéré sous l'influence d'un état spécial, inconnu, mais probable des humeurs de l'individu qui réagit de cette façon anormale,

6. Il est intéressant, au point de vue de la Pathologie générale, de constater comment un seul et même agent chimique peut être capable de réaliser deux formes de purpura hémorragique. Cela projette une certaine lumière sur la pathogénie des purpuras.

Le Doyen,
ROGER.

Le président de la thèse,
JEANSELME.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

- Jadassohn. — Unsere Erfahrungen mit 606. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1910.
- Brauer. — Zur Kenntniss der Salvarsandermatosen. *Dermat. Zeitschr.*, 1912.
- Guénol. — Contribution à l'étude de l'arsénobenzol 606. *Thèse Paris*, 1912.
- Lerredde. — *Journal des Praticiens*, Janvier 1919.
- Labbé et Langlois. — Un cas de purpura hémorragique aigu par intoxication arsénicale. *Société médicale des des Hôpitaux*, Juillet 1919.
- Boutelier. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. *Thèse Paris* 1920.
- Rabut et Oury. — *Presse médicale*, Septembre 1922. Le Purpura au cours des intoxications par le novarsénobenzol.
- Flandin et Tzanck. — *Société de Biologie*, 1921.
- Langlois et Binet. — *Presse médicale*, 1922.
- Flandin. — *Société médicale des Hôpitaux*, Janvier 1922.
- Delarue. — Intoxication chronique par le benzol. *Thèse Paris* 1919-20.
- Chassevant. — *Archives de pharmacodynamie*, T. II.
- Chassevant. — Intoxication par les benzines. *Bulletin de la Société de médecine légale de France*, 1914.
- Lenoir et Claude. — Sur un cas de purpura attribué à l'intoxication par la benzine. *Soc. méd. des Hôpitaux*, Octobre 1897.

- Julien et Borin. — Sur un cas d'intoxication mortelle par les vapeurs de benzine. *Bull. Soc. méd. légale de France*, 1914.
- Barker. — *John Hopkins Hosp. Bull.* 1910.
- Selling. — A preliminary report on some cases on purpura hemorrhagica due to benzol poisoning. *John Hopkins Hosp. Bull.* 1910.
- Selling. — *John Hopkins Hosp. Report*, 1916.
- Spiegler. — Ueber die Benzolwirkung bei Leukermie. *Wiener Klin. Woch.*, 1914.
- Roy et Mc Clure. — *J. of Amer. Med. Soc.* Septembre 1916.
- Marcel Lévy-Brül. — L'action leucotoxique du benzène. *Biologie médicale*, 1921.
- Jolly. — *C. R. de la Société de Biologie*, t. LV, 1903.
- Jolly. — *C. R. de la Société de Biologie*, t. LXXXI, 1918.
- Mouzon. — Les Plaquettes du sang humain. *Thèse Paris* 1921.
- Sergent, Ribadeau-Dumas, Courcoux. — *Traité du sang*.
- Gilbert et Weinberg. — *Traité du sang*.
- Bezançon et Labbé. — *Traité d'hématologie*, 1904.



